

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭62-192322

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>A 61 K 31/57  
9/10

識別記号

3 0 7

庁内整理番号

7252-4C  
F-6742-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)8月22日

審査請求 未請求 発明の数 4 (全6頁)

⑭ 発明の名称 新規な薬学的組成物

⑮ 特 願 昭62-28395

⑯ 出 願 昭62(1987)2月12日

優先権主張 ⑰ 1986年2月13日 ⑱ スウェーデン(SE) ⑲ 8600632-7

⑳ 発 明 者 ローランド・インゴル スウェーデン国エスー112 39 ストックホルム、セント  
フ・イエツプソン エリクスガタン 1 9㉑ 出 願 人 カビグイトラム・アク スウェーデン国エスー112 87 ストックホルム、リンド  
チエボラーグ ハーゲンスガタン 133

㉒ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名

## 明 細 書

1. 発明の名称 新規な薬学的組成物

## 2. 特許請求の範囲

1) オートクレーブ処理によつて滅菌できるプレグナノロン 0.1~1.0 g を含有する安定な水中油型エマルジョンからなる3 $\alpha$ -ヒドロキシ-5 $\beta$ -プレグナン-20-オン(プレグナノロン)の静脈内投与用組成物。

2) 最終組成物100ml当り計算して、

- (a) 0.1~1.0 g の量のプレグナノロン
- (b) 椰子油、パラゴ油、サフラワー油、綿実油、大豆油および分子中に長鎖および中位鎖の脂肪酸の混合物を含有する合成型の構造のグリセリド脂質からなる群から選択された10~30 g の量のリポイド
- (c) 卵黄ホスホリピドおよび大豆ホスホリピドから選択された1~5 g の量の乳化剤

(d) 注射用の水

(e) 最終組成物に等張性を与えるグリセロール

からなる前記特許請求の範囲第1項記載の組成物。

3) 更に0~20 g の量のアセチル化モノグリセリドを含有する前記特許請求の範囲第2項記載の組成物。

4) 更に0.01~0.2 g の量のコレステリルヘミサクシネートを含有する前記特許請求の範囲第3項記載の組成物。

5) 最終組成物100ml当り計算して

- (a) 0.4~0.5 g の量のプレグナノロン
- (b) 15~20 g の量の大豆油
- (c) 注射用の水

(d) 最終組成物に等張性を与えるグリセロール

からなる前記特許請求の範囲第1項～第4項記載の組成物。

6) 成分(a)を実質的に成分(b)に溶解しそして次に得られたプレグナノロン-リポイド組成物を成分(c)、(d)および(e)で乳化することによって、水中油型エマルジョンを、最終組成物100ml当り計算して

- (a) 0.1～1.0gの量のプレグナノロン
- (b) 椰子油、ボラゴ油、サフラワー油、綿実油、大豆油および分子中に長鎖および中位鎖の脂肪酸の混合物を含有する合成型の構造のグリセリド脂質からなる群から選択された10～30gの量のリポイド
- (c) 卵黄ホスホリピドおよび大豆ホスホリピドから選択された1～5gの量の乳化剤
- (d) 注射用の水
- (e) 最終組成物に等張性を与えるグリセロール

— 3 —

例えば、セリエ：ステロイドホルモンの麻酔作用〔Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 46巻116～121頁(1941年)〕を参照されたい。しかしながら、試験された多くのこのような化合物は、ステロイド研究の臨床的使用を妨げる副作用を起す望ましくない性質に悩まされることが判つた。このような化合物の溶解度特性は、克服することが困難である問題を提起する。特に、これらの化合物の多くは、高度に親油性であつて、静脈内使用のための安定な臨床的に有用な処方を製造する場合において非常に問題の原因となる。

プレグナノロンの麻酔性は、はじめに、フィグドル等：一連の水溶性ステロイドの中核活性および構造〔J. Pharm. Exp. Therap. 119巻299～309頁(1957年)〕により記載された。この文献においては、目的は、静脈内投与に適した水溶性エステル誘導体に変換することによつて

ルから製造する

ことを特徴とするプレグナノロンの静脈内投与用の組成物の製法。

7) 前記特許請求の範囲第1項～第5項記載の何れかによるプレグナノロンの水中油型エマルジョンの静脈投与によつて患者を麻酔する方法。

8) 患者の麻酔を得るために使用される前記特許請求の範囲第1項～第5項記載の何れかによるプレグナノロンの水中油型エマルジョン。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は、活性成分として3 $\alpha$ -ヒドロキシ-5 $\beta$ -プレグナン-20-オン(以下プレグナノロンと称する)を含有する静脈内投与用の新規な薬学的組成物に関するものである。

多数のステロイドが麻酔剤としての薬理学的作用を有していることは、長い間知られている。

— 4 —

麻酔活性を有する既知ステロイドの投与-解毒を克服する点にあつた〔フィグドル等の上記文献300頁。〕。この物質は、懸濁剤としてメチルセルローズを含有する水性懸濁液中で試験された。しかしながら、結果は成功していない。

ジェルメクは、彼の論文“プレグナノロン：高度に強力な天然に存在する催眠-麻酔剤”〔Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 125巻1058～1062頁(1967年)〕において、プロピレングリコールに溶解したプレグナノロンを使用した動物研究を記載している。このような製剤は臨床使用に適當でないので、臨床的に許容し得るそして安定な投与処方形態のプレグナノロンを得る問題を如何にして解決するかの示唆を与えていない。

これらのステロイドは臨床的に麻酔剤として使用されたが、これらのステロイドのいずれも

— 5 —

— 6 —

現在使用されていない。また、ヒドロキシジオンとしてそしてビアドリル(Viadril)の商品名でも知られている化合物21-ヒドロキシプレグナン-3,20-ジオンが1955年に紹介された。例えば、ラウベヒ等：ステロイド麻酔剤[Science 122巻78頁(1955年)]を参照されたい。いくつかの不利点のために、それは取下げられた。化合物3 $\alpha$ -ヒドロキシ-5 $\alpha$ -プレグナン-11,20-ジオンが、アルテシン(Althesin)なる商品名で市販された。例えば、アトキンソン等：マウスの中樞神経系に対する若干のステロイドの作用[J. Med. Chem. 8巻426~432頁(1965年)]および英国特許明細書第1317184号および第1379730号を参照されたい。この物質は、より活性度の低い21-アセテートおよび共溶剤であるクレモフォル-EL(Cremophor-EL)の商品名で入手できる非-イオン性の界

- 7 -

### 3. 組織刺激プロピレングリコール中の溶液。

これらの研究後の試験的合成化学は、もとの化合物よりも高い水溶解度を有しそしてまたナトリウム塩を形成する能力を有するアセテート、セミサクシネートのような誘導体に対して向けられた。これらの誘導体は、許容し得ない作用の緩慢な開始を与える臨床作用を示す前に体によつて加水分解されなければならない。前述したように、これらの研究方向は、臨床的に許容し得る処方を与えない。

従つて、安定な且つ静脈内投与に適した投与処方にすることができる臨床的に有用な有効なステロイド麻酔製品が非常に要求されている。本発明は、プレグナノロンのエマルジョンからなるこのような組成物を提供する。

本発明は、活性成分としてプレグナノロンを含有する新規な臨床的に有用な且つ薬学的に許

容し得る静脈投与用の組成物を提供する。この新規な組成物は、オートクレーブ処理による滅菌によく耐えることのできるものである。これは重要な利点である。本発明の新規な組成物は、一般的觀念において、水中脂質油型エマルジョン中の0.1~1.0g/100mlの量のプレグナノロンからなる。活性物質は実質的に油相に溶解している。更に詳しくは、本発明の新規な組成物は、

第三のステロイド麻酔生成物ミナキソロンが、1979年に臨床評価にうけしめられた。それは、その毒性のプロファイルを有する問題のために取下げられた。

要約すると、実験動物におけるもとのスクリーニング研究では動物は生存を許されない、次の3種の型の薬学的処方を使用して研究が実施されている。

- 1 体温に冷却された後そしてしばしば結晶性物質の沈澱を含有する過飽和溶液として注射される温落花生油または胡麻油中の即時溶液。
- 2 濃化剤としてセルローズ誘導体を使用してローラーミル中で製造した即時水性懸濁液。

- 8 -

容し得る静脈投与用の組成物を提供する。

この新規な組成物は、オートクレーブ処理による滅菌によく耐えることのできるものである。これは重要な利点である。本発明の新規な組成物は、一般的觀念において、水中脂質油型エマルジョン中の0.1~1.0g/100mlの量のプレグナノロンからなる。活性物質は実質的に油相に溶解している。更に詳しくは、本発明の新規な組成物は、

- (a) 最終組成物100ml当たり0.1~1.0gの量のプレグナノロン、
- (b) 最終組成物100ml当たり10~30gの量の椰子油、ボレゴ油(borago oil)、サフラワー油(safflower oil)、綿実油、大豆油および分子中に長鎖および中位鎖の脂肪酸の混合物を含有する合成型構造のグリセリド脂質から選択されたリポイド、

- 9 -

- 10 -

- (c) 最終組成物100ml当り1～5gの量の卵黄ホスホリピドおよび大豆ホスホリピドから選択された乳化剤、
- (d) 注射用の水、
- (e) 最終組成物に等張性を与えるグリセロールもし必要ならば、
- (f) 最終組成物100ml当り0～20g好適には5～10gの量のアセチル化モノグリセリド、
- (g) 最終組成物100ml当り0.01～0.2gの量のコレステリルヘミサクシネートからなる。

プレグナノロンの量は、好適には、最終組成物100ml当り0.3～0.8gそして主として0.4～0.5gである。

リポイドの量は、好適には、最終組成物100ml当り15～20gである。リポイドは、薬理学的に不活性である。

もし存在する場合は、アセチル化モノグリセ

-11-

は、1μより小さく好適には0.2～0.3μである。

従つて、本発明の新規な静脈内に注射できる組成物は、疎水性相が親水性相中で乳化された疎水性相としてのリポイド成分中のプレグナノロンの溶液からなる。

本発明の組成物を更に以下の例によつて説明する。

#### 例 1

プレグナノロンの水中油型エマルジョンを、次の成分から製造する。

プレグナノロン	0.4g
卵黄ホスホリピド	1.8g
大豆油	2.0g
アセチル化モノグリセリド	7.0g
グリセロール	1.7g
注射用水	100mlにする量
1M水酸化ナトリウム によつて調整したpH	7.7

-13-

リドの量は、好適には最終組成物100ml当り5～10gである。

グリセロールの量は、等張最終組成物を与えるような量であり、そしてこれは最終組成物100ml当り1.0～2.5gのグリセロールの量を意味する。

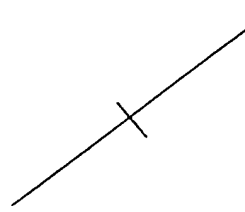
本発明の新規な水中油型エマルジョンを製造する場合は、はじめの工程において、活性物質プレグナノロンをリポイドに溶解することが適当である。次に、得られた溶液を、従来使用されている高圧ホモゲナイザーによつて前述した注射用水、乳化剤およびグリセロールおよびもし必要ならば更にアセチル化モノグリセリドおよびコレステリルヘミサクシネートからなる水性媒質中で乳化する。得られた乳化液において、油小滴の粒子サイズは、5μより小さくそして大部分が1μより小さい。油小滴の平均サイズ

-12-

第一の工程において、プレグナノロンを大豆油と混合して実質的に溶解させる。次に、得られたプレグナノロン-大豆油組成物および他の上述した成分からエマルジョンを製造する。得られたエマルジョンは、安定でありそして0.2～0.3μの平均粒子サイズを有しそして分解することなしにオートクレーブ処理によつて滅菌することができる。

#### 例 2～4

プレグナノロンの水中油型エマルジョンを、例1に記載したようにして次の成分から製造する。



-14-

成分	例2	例3	例4
プレグナノロン	0.4g	0.4g	0.4g
卵黄ホスホリピド	2.4g	3.6g	3.6g
大豆油	20.0g	20.0g	15.0g
アセチル化モノグリセリド	7.0g	—	—
グリセロール	1.7g	1.7g	1.7g
注射用水	100ml にする量	100ml にする量	100ml にする量
1M水酸化ナトリウム によつて調整したpH	7.7	8.0	7.5

## 例 5

最終組成物100ml当り0.05gのコレステリルヘミサクシネートを更にエマルジョンに包含せしめる以外は、例2によつてプレグナノロンの水中油型エマルジョンを製造する。

## 例 6

プレグナノロンの水中油型エマルジョンを、例1によつて次の成分から製造する。

プレグナノロン	0.4g
---------	------

-15-

## 例 8

最終組成物100ml当り0.05gのコレステリルヘミサクシネートを更にエマルジョンに包含させる以外は、プレグナノロンの水中油型エマルジョンを例7によつて製造する。

## 例 9

プレグナノロンの水中油型エマルジョンを、例1に記載したようにして次の成分から製造する。

プレグナノロン	0.4g
卵黄ホスホリピド	2.4g
サフロール油	20.0g
アセチル化モノグリセリド	7.0g
グリセロール	1.7g
注射用水	100mlにする量
1M水酸化ナトリウム により調整したpH	8.0

## 例 10

-17-

卵黄ホスホリピド	1.2g
大豆油	20.0g
アセチル化モノグリセリド	7.0g
グリセロール	1.7g
コレステリルヘミサクシネート	0.1g
注射用水	100mlにする量
1M水酸化ナトリウム によつて調整したpH	7.8

## 例 7

プレグナノロンの水中油型エマルジョンを、例1に記載したようにして次の成分から製造する。

プレグナノロン	0.4g
卵黄ホスホリピド	2.4g
ポラゴ油	20.0g
アセチル化モノグリセリド	7.0g
グリセロール	1.7g
注射用水	100mlにする量
1M水酸化ナトリウム によつて調整したpH	7.7

-16-

プレグナノロンの水中油型エマルジョンを、例1に記載したようにして次の成分から製造する。

プレグナノロン	0.4g
卵黄ホスホリピド	2.4g
精製油	20.0g
アセチル化モノグリセリド	7.0g
グリセロール	1.7g
注射用水	100mlにする量
1M水酸化ナトリウム により調整したpH	7.9

## 例 11

アセチル化モノグリセリドをエマルジョンに包含せしめない以外は、プレグナノロンの水中油型エマルジョンを例10により製造する。

例2～11のエマルジョンは、安定でありそして例1によつて得られたような平均粒サイズを有しそしてオートクレーブ処理による滅菌に

-18-

耐えることができる。試験動物に対する静脈投与によつて、これらのエマルジョンは、如何なる重大な副作用もなしに望ましい麻酔作用を与えることができる。

特許出願人 カビグイトラム・アクチエボラード

代理人 弁理士 高 木 千 嘉

外 2 名

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**